

51

Int. Cl. 2:

C07 D 207/08

A 61 K 31/40

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 58 501 A1

11

Offenlegungsschrift 25 58 501

21

Aktenzeichen:

P 25 58 501.7

22

Anmeldetag:

24. 12. 75

43

Offenlegungstag:

8. 7. 76

30

Unionspriorität:

32

33

31

26. 12. 74 USA 536708

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von α,α,α -trisubstituierten Acetamiden, Acetonitrilen und Methanen und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

71

Anmelder:

A.H. Robins Co., Inc., Richmond, Va. (V.St.A.)

74

Vertreter:

Berg, W.J., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Stapf, O., Dipl.-Ing.;
Schwabe, H.-G., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur. Dr.rer.nat.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Welstead jun., William John, Richmond, Va. (V.St.A.)

DT 25 58 501 A1

BEST AVAILABLE COPY

DR. BERG DIPL.-ING. STAPF
DIPL.-ING. SCHWABE DR. DR. SANDMAIR
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 86, POSTFACH 86 02 45

2558501

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapf und Partner, 8 München 86, P. O. Box 860245

Ihr Zeichen
Your ref.

Unser Zeichen
Our ref.

26 663

8 MÜNCHEN 80
Mauerkircherstraße 45

24. DEZ. 1975

Anwaltsakte-Nr.: 26 663

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED
R i c h m o n d, Virginia 23220 / USA

"Verfahren zur Herstellung von α, α, α -trisubstituierten
Acetamiden, Acetonitrilen und Methanen und diese
Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen"

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit gewissen hetero-
cyclischen organischen Verbindungen, die als α, α, α -trisub-
stituierte Acetamide, Acetonitrile und Methane bezeichnet
werden können, und insbesondere mit 1-R-3-Pyrrolidiny1- α, α -
diphenylacetamiden, -acetonitrilen und -methanen, Zuberei-
tungen, welche diese Verbindungen als aktiven Bestandteil

X/R

☎ 089 988272
987043
983310

Telegramme: BERGSTAPFPATENT München
TELEX: 0524560 BERG d

Banken: Bayerische Vereinsbank München 453100
Hypo-Bank München 3892623
Postscheck München 65343-808

AHR Case 321

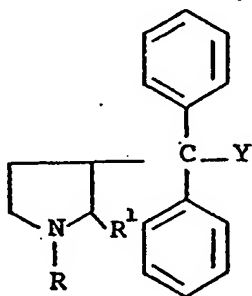
609828/1018

- 2 -

enthalten und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Gewisse Verbindungen, mit denen sich die vorliegende Anmeldung befaßt, insbesondere die 1-R-3-Pyrrolidiny- α,α -diphenylacetamide (und -acetonitrile) sind als Zwischenprodukte in den US-Patentschriften 3 192 206, 3 192 210, 3 192 221 und 3 102 230 beschrieben worden.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich insbesondere mit heterocyclischen organischen Verbindungen, pharmazeutischen Zubereitungen, welche diese Verbindungen als aktiven Bestandteil enthalten und Verfahren zu ihrer Herstellung, wobei diese Verbindungen die nachfolgende allgemeine Formel I



(I)

besitzen, worin der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl, der Rest R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl, der Rest Y Carbamoyl, Di-niederes-alkylcarbamoyl, Pyrrolidinocarbonyl, Morpholinocarbonyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet, und mit den pharmazeutisch annehm-

baren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen.

Die nachfolgend beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben sich bei ihrer Prüfung durch anerkannte pharmakologische Verfahren als brauchbare, physiologisch aktive Mittel, und insbesondere als wirksame antiarrhythmische Mittel erwiesen, die für die Behandlung von Herzarrhythmien verwendbar sind.

Die Wirkung gewisser, in der vorliegenden Erfindung offenbarter Verbindungen bei der Bekämpfung von Herzarrhythmie wird durch das nachfolgende Verfahren bewiesen. Das Verfahren wird mit erwachsenen Bastardhunden beiderlei Geschlechts im Gewicht von 8 bis 14 kg unter Barbiturat-Anästhesie durchgeführt. Zum Aufzeichnen des Blutdrucks (Statham P23AC-Meßwertwandler) und des Elektrokardiogramms (Grass 7P4-Vorverstärker) wurde ein Vielfachschreiber vom Typ Grass Model 7 verwendet. Ouabain wurde intravenös in einer Anfangsdosis von 40 γ /kg, in einer zweiten, 30 Minuten nach der ersten Dosis gegebenen Dosis von 20 γ /kg und in nachfolgenden Dosen von 10 γ /kg, die in Intervallen von 15 Minuten wiederholt wurden, verabreicht, wie dies zur Erzeugung von Herzarrhythmien, die für zumindest 15 Minuten andauerten, erforderlich war. Wenn die Arrhythmien ausgebildet waren, wurden die zu untersuchenden Verbindungen durch Infusion (als Infusionspumpe

wurde ein Harvard Model 942 verwendet) in die Oberschenkelvene mit einer Geschwindigkeit von 1 mg/kg/Minute verabreicht. Die Konzentrationen der Verbindungen wurden gemäß dem Gewicht des Hundes eingestellt, um eine Volumen-Infusion von 1 ml/Minute zu ermöglichen. Die Verbindungen, die als aktive antiarrhythmische Mittel angesehen werden, bewirken eine Rückkehr zum Sinusrhythmus, der für zumindest 60 Minuten aufrechterhalten wird.

Die Beispiele 3, 7 und 8 zeigen bevorzugte Verbindungen, und die Werte für die ED₅₀ (mg/kg, i.p.) der entsprechenden Verbindungen sind 2,0, 4,25 und 3,25.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen mit einer hohen antiarrhythmischen Aktivität zu schaffen. Eine zusätzliche Aufgabe besteht darin, Verbindungen mit antiarrhythmischer Aktivität zu schaffen, die nur minimale Nebenwirkungen zeigen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, pharmazeutische Zubereitungen zu schaffen, welche die Verbindungen als aktive Bestandteile enthalten. Derartige antiarrhythmische Mittel ermöglichen die Behandlung von antiarrhythmischen Zuständen beim lebenden Tier und insbesondere bei Säugetieren. Zusätzliche Ziele der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann aus der nachfolgenden Beschreibung.

Die Erfindung schließt ferner noch pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der vorstehend erläuterten Basen und der optischen Isomeren derselben ein, die mit nichttoxischen organischen und anorganischen Säuren gebildet werden. Derartige Salze werden üblicherweise nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt. Die Base wird entweder mit der berechneten Menge einer organischen oder anorganischen Säure in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Äthanol oder Isopropanol, umgesetzt und das Salz durch Einengen und Abkühlen isoliert, oder man erhält das Salz mit einem Überschuß der Säure in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Äthyläther oder Isopropyläther, wobei man das gewünschte Salz direkt abtrennt. Beispiele derartiger organischer Salze sind solche mit Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoessäure, Ascorbinsäure, Weinsäure, Apfelsäure und Citronensäure, und dergleichen. Beispiele derartiger anorganischer Salze sind solche mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure.

In den Definitionen der Symbole der vorstehenden allgemeinen Formel I, und auch sonst innerhalb der Beschreibung, haben die entsprechenden Ausdrücke die folgende Bedeutung.

Der Ausdruck "niederes Alkyl", wie er hier verwendet wird,

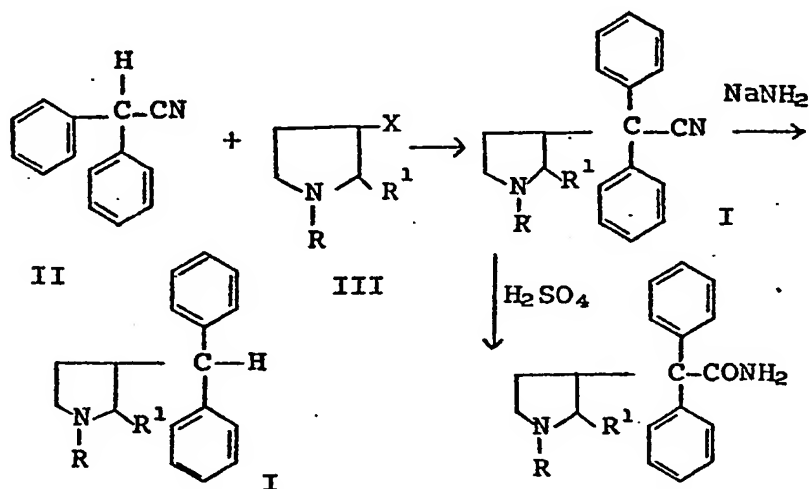
schließt geradkettige und verzweigt-kettige Reste mit von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen einschließlich ein. Beispiele derartiger Reste sind Methyl, Äthyl, Propyl, n-Butyl, Isopropyl, Isobutyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, und dergleichen.

Der Ausdruck "niederes Cycloalkyl", wie er hier verwendet wird, schließt hauptsächlich cyclische Reste mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen einschließlich ein und umfaßt solche Gruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl, Propylcyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Der Ausdruck "Phenyl-niederes-alkyl", wie er hier verwendet wird, umfaßt durch niederes Alkyl substituierte Phenylgruppen, wie beispielsweise Benzyl, Phenäthyl, Methylbenzyl, Phenpropyl, und dergleichen.

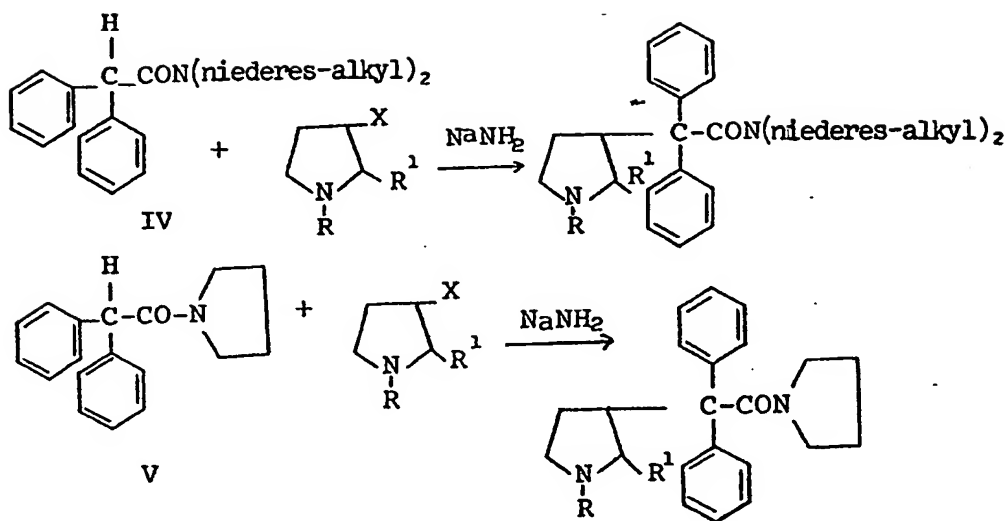
Das Ausgangsmaterial für irgendeine Verbindung der vorliegenden Erfindung ist α,α -Diphenylacetonitril II. Irgendwelche der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden daher durch Umsetzen von α,α -Diphenylacetonitril mit einem ausgewählten 1-R-3-Halogenpyrrolidin III oder einem 1-R-3-Pyrrolidinyl-tosylat III hergestellt und liefern 1-R-3-Pyrrolidinyl- α,α -diphenylacetonitril. Die so hergestellten Acetonitrile liegen innerhalb des Bereichs der allgemeinen Formel I und dienen

auch als Zwischenprodukte für die Herstellung der 1-R-3-Pyrrolidiny- α,α -diphenylacetamide und der 1-R-3-Pyrrolidiny- α,α -diphenylmethane der allgemeinen Formel I. Die vorerwähnten Reaktionen sind im Einklang mit der nachstehend wiedergegebenen Reaktionsfolge



worin die Reste R und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, der Rest Y der allgemeinen Formel I als -CN, -CONH₂ und -H angegeben ist, und der Rest X Halogen, vorzugsweise Chlor, oder eine Tosylatgruppe ist.

Einige der Verbindungen der allgemeinen Formel I, und insbesondere diejenigen Verbindungen, worin der Rest Y ein Amidorest ist, können durch ein in den nachfolgenden Gleichungen erläutertes Verfahren hergestellt werden.



Die vorstehend erläuterten Verfahren werden so durchgeführt, wie dies mehr im einzelnen später für die Herstellung eines 1-R-3-Pyrrolidinyl- α,α -diphenylacetamids beschrieben wird, wobei ein N,N-Di-niederes-alkyl- α,α -diphenylacetamid IV oder ein Diphenylacetylpyrrolidin V zuerst in einem trockenen, aprotischen Lösungsmittel unter Verwendung von Natriumamid metalliert und das Salz dann mit einem ausgewählten 3-Halogenpyrrolidin oder einem 3-Pyrrolidinyltosylat umgesetzt wird. Die Reaktion von Diphenylacetylpyrrolidin V mit einem ausgewählten 3-Halogenpyrrolidin III oder einem 3-Pyrrolidinyltosylat III ist für andere Diphenylacetylheterocyclen, wie beispielsweise für Diphenylacetylmorpholin und Diphenylacetyl-piperidin, anwendbar.

Die 1-R-3-Pyrrolidinyll- α,α -diphenylacetonitrile I werden im allgemeinen durch Alkylieren des Alkalimetall-, z.B. Natrium-salzes eines α,α -Diphenylacetonitrils mit dem geeigneten 1-R-3-Halogen-(z.B. -Chlor-)-pyrrolidin oder dem geeigneten 1-R-3-Pyrrolidinyltosylat in einem passenden Lösungsmittel, wie beispielsweise trockenem Toluol, hergestellt. Das Natrium-salz von α,α -Diphenylacetonitril wird durch Umsetzen des Nitrils mit einem Alkalimetallamid, z.B. Natriumamid, in einem trockenen Lösungsmittel, z.B. Toluol, gebildet. Die Kondensation mit dem 3-Chlorpyrrolidin oder dem 3-Pyrroli-dinyltosylat wird gewöhnlich unter Erwärmen, z.B. in Benzol, Toluol, oder einem ähnlichen Lösungsmittel unter Rückfluß während eines längeren Zeitraums, z.B. annähernd 3 Stunden, durchgeführt. Das Lösungsmittel, z.B. die Toluollösung, wird dann mit Wasser gewaschen und das Produkt mit 1n-Chlorwasser-stoffsäure extrahiert. Der saure Extrakt kann dann mit Natri-umhydroxid alkalisch gemacht, mit einem wasserunlöslichen Lösungsmittel, wie beispielsweise Äther oder Chloroform, extrahiert, die Lösung gewaschen und beispielsweise über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und dann der Rückstand im Vakuum destilliert werden.

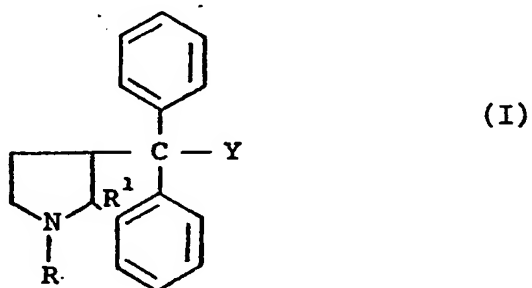
Die 1-R-3-Pyrrolidinyll- α,α -diphenylacetonitrile werden in konzentrierter Schwefelsäure während eines Zeitraums im Bereich von etwa 15 Stunden bis etwa 30 Stunden bei einer

Temperatur im Bereich von etwa 50° C bis etwa 80° C, vorzugsweise bei 60° C bis 70° C, erwärmt. Die saure Mischung wird abgekühlt und bei unterhalb etwa 50° C gehalten, während die Lösung unter Verwendung einer stark basischen Lösung, wie beispielsweise von 50 %igem Natriumhydroxid, alkalisch gemacht wird. Die Acetamid-Produkte werden mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Chloroform oder Äthylacetat extrahiert, der Extrakt eingeeengt und zur Abscheidung der Produkte aus den eingeeengten Lösungen stehen gelassen.

Die 1-R-3-Pyrrolidinyll- α,α -diphenylmethane der allgemeinen Formel I werden durch Erhitzen einer Mischung der Vorstufen-Acetonitrile und von Natriumamid in einem trockenen aprotischen Lösungsmittel, wie beispielsweise in Toluol, während eines Zeitraums von etwa 20 Stunden bis etwa 30 Stunden am Rückfluß hergestellt. Die abgekühlten Mischungen werden mit Wasser verdünnt, die organischen Schichten abgetrennt, über einem geeigneten Trocknungsmittel, wie beispielsweise Natriumsulfat, getrocknet, die getrockneten Lösungen filtriert und eingeeengt und die zurückbleibenden Produkte mittels eines geeigneten Verfahrens, wie beispielsweise Vakuumdestillation oder Umwandlung in ein Säureadditionssalz, das durch Kristallisation weitergereinigt wird, abgetrennt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Wasserstoff ist, werden durch Schütteln einer Verbindung, in welcher der Rest R Benzyl ist, in Wasserstoff von 3 Atmosphären unter Verwendung eines Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysators hergestellt. Die Verbindungen, in denen der Rest R Benzyl ist, werden unter Verwendung von 1-Benzyl-3-halogenpyrrolidinen als Reaktionsteilnehmer erhalten.

Zusammenfassend befaßt sich die vorliegende Erfindung mit 1-R-3-Pyrrolidinyll- α,α -diphenylacetamiden, -acetonitrilen und -methanen der allgemeinen Formel I



worin der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl, der Rest R^1 Wasserstoff oder niederes Alkyl, und der Rest Y Carbamoyl, Di-niederes-alkylcarbamoyl, Pyrrolidinocarbonyl, Morpholinocarbonyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet, die antiarrhythmische Aktivität besitzen. Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze werden von der Verbindung ebenfalls umfaßt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

B e i s p i e l 1

α,α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidiny1)-acetonitril

In einen Dreihals-Rundkolben mit einem Fassungsvermögen von 2 Liter, der mit einem an den Boden reichenden Thermometer, einem Rückflußkühler, einem elektrischen Rührer und einem Tropftrichter versehen war, wurden 47,5 g (1,22 Mol) Natriumamid, und anschließend 300 ml trockenes Toluol placiert. Hierzu wurden bei einer Temperatur von 50° C 214 g (1,11 Mol) Diphenylacetonitril in 800 ml trockenem Toluol tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur langsam bis auf Rückflußtemperatur gebracht und 4 Stunden lang unter Rückfluß gehalten. Zu der unter Rückfluß befindlichen Mischung wurden 164,9 g (1,11 Mol) 1-Isopropyl-3-chlorpyrrolidin in rascher Tropfenfolge zugegeben. Das Kochen am Rückfluß und Rühren wurde 3 Stunden lang fortgesetzt und die Mischung über Nacht stehengelassen. Die Toluollösung wurde mit 1 Liter Wasser gewaschen und mit etwa 2 Liter 1n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit verdünntem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit mehreren Portionen Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der

Rückstand über eine 20 cm-Kolonne, die mit Perlen gefüllt war, destilliert. Die Ausbeute betrug 216 g (64 %); Siedepunkt 175°C bis $177^{\circ}\text{C}/0,25\text{ mm}$. Das Produkt kristallisierte beim Stehen aus und wurde aus Isooctan umkristallisiert. Schmelzpunkt 73°C bis 74°C .

Analyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$:

Berechnet: C 82,85 %, H 7,95 %, N 9,20 %;

Gefunden : C 82,88 %, H 7,89 %, N 9,05 %.

B e i s p i e l 2

α,α -Diphenyl- α -(1-äthyl-3-pyrrolidiny)-acetamid

Zu 240 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden 60 g (0,21 Mol) α,α -Diphenyl- α -(1-äthyl-3-pyrrolidiny)-acetonitril zugegeben. Die Mischung wurde bis zur Lösung geschüttelt und bei 70°C 24 Stunden lang stehengelassen. Die Lösung wurde auf Eis gegossen, mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht und mit etwa 1000 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetat-Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 200 ml eingeeengt. Die beim Kühlen erhaltenen weißen Kristalle wurden aus einer Mischung von Äthylacetat und Ligroin umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 34 g (52,5 %); Schmelzpunkt 141°C bis 142°C .

Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$:

Berechnet: C 77,88 %, H 7,84 %, N 9,09 %;

Gefunden : C 79,70 %, H 8,18 %, N 8,83 %.

B e i s p i e l 3 α -(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidiny1)- α,α -diphenylacetamid

Zu 80 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden 20 g (0,057 Mol) α -(Cyclohexyl-3-pyrrolidiny1)- α,α -diphenylacetonitril hinzugegeben. Die Mischung wurde bis zur Lösung geschüttelt, wobei sie in einem Eisbad so lange gekühlt wurde, bis keine weitere Wärmeentwicklung stattfand. Die Lösung wurde 48 Stunden lang auf 70° C erwärmt, auf Eis gegossen und mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde in Äthylacetat aufgenommen und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde eingeengt und das zurückbleibende Öl mit heißem Ligroin aufgenommen, filtriert und bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Ligroin umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 9,0 g (42,5 %); Schmelzpunkt 119° C bis 121° C.

Analyse für $C_{24}H_{30}N_2O$:

Berechnet: C 79,51 %, H 8,34 %, N 7,73 %;

Gefunden : C 79,69 %, H 8,51 %, N 7,58 %.

B e i s p i e l 4N,N-Dimethyl- α,α -diphenyl- α -(1-methyl-3-pyrrolidiny1)-acetamid

Zu einer Suspension von 20 g (0,5 Mol) Natriumamid in 750 ml trockenem Toluol wurden tropfenweise 50,58 g (0,5 Mol)

1-Methyl-3-pyrrolidinol unter Abkühlen auf unterhalb 30° C zugegeben. Es wurde 1 Stunde lang gerührt und dann 95,32 g (0,5 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid in 500 ml trockenem Toluol rasch bei einer Temperatur von unterhalb 10° C, die mittels eines Trockeneis/Aceton-Bades gehalten wurde, zugegeben. Man ließ die Temperatur bis auf Raumtemperatur ansteigen und rührte 2 Stunden lang. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit 500 ml kaltem Wasser gewaschen, die Toluolschicht über Calciumsulfat getrocknet, filtriert und die getrocknete Toluollösung bei vermindertem Druck eingeengt. Zu 93,5 g (0,39 Mol) N,N-Dimethyl- α,α -diphenylacetamid in 500 ml trockenem Toluol wurden 15,6 g (0,4 Mol) Natriumamid zugegeben und die Mischung langsam unter Rühren auf Rückflußtemperatur gebracht. Nach 3stündigem Kochen unter Rückfluß wurde das Tosylat in 250 ml trockenem Toluol in einer geeigneten Geschwindigkeit zu der unter Rückfluß befindlichen Reaktionsmischung zugegeben, die dann 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt wurde. Die erhaltene Suspension wurde filtriert und das Toluolfiltrat unter Wasserstrahlpumpenvakuum eingedampft, wobei ein Öl zurückblieb, das beim Abkühlen halbkristallin wurde. Dieses wurde mit 6n-Chlorwasserstoffsäure aufgenommen. Die saure Lösung wurde mit Äther extrahiert, mit 6n-Natriumhydroxid alkalisch gemacht und das basische, unlösliche Öl mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden über Calciumsulfat getrocknet, filtriert und ließen nach dem Einengen ein bern-

steinfarbenes Öl zurück. Das Produkt wurde bei 175° C bis 180° C/0,005 mm destilliert und man erhielt 22 g (38 %) des Produktes.

B e i s p i e l 5

N,N-Dimethyl- α,α -diphenyl- α -(3-pyrrolidinyl)-acetamid

Eine Lösung, die 25,2 g (0,0720 Mol) N,N-Dimethyl- α,α -diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidinyl)-acetamid, 14,3 g (0,153 Mol) Phosgen und 7,27 g (0,0720 Mol) Triäthylamin in 275 ml Benzol enthielt, wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Nach Extraktion mit verdünnter Säure lieferte die Benzolschicht 25,6 g eines neutralen Materials, das bei 5,85 μ eine gute Carbamoylchlorid-Bande zeigte. Das Material wurde in 10 %iger Schwefelsäure unter Rückfluß während eines Zeitraums von 1 Stunde hydrolysiert und man erhielt 19,5 g Rohprodukt. Saure/basische Extraktion entfernte irgendwelches neutrales Material und die freie Base wurde in das Fumaratsalz überführt, das aus Äthanol-Isopropyläther umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt 159° C bis 160° C.

Analyse für $C_{24}H_{28}N_2O_5$:

Berechnet: C 67,90 %, H 6,65 %, N 6,60 %;

Gefunden : C 67,81 %, H 6,61 %, N 6,47 %.

B e i s p i e l 61-[α,α -Diphenyl- α -(1-methyl-3-pyrrolidinyl)-acetyl]-pyrrolidin

Eine Mischung, enthaltend 10 g (0,0377 Mol) 1-Diphenyl-acetylpyrrolidin in 60 ml trockenem Toluol und 1,60 g (0,0411 Mol) Natriumamid, wurde am Rückfluß während eines Zeitraums von etwa 45 Minuten so lange gerührt, bis die Ammoniakentwicklung (0,0355 Mol) beendet war. Zu der Lösung wurden 0,0377 Mol 1-Methyl-3-pyrrolidinolbenzolsulfonat in 30 ml trockenem Toluol zugegeben und die erhaltene Aufschlämmung unter Rückfluß über Nacht gerührt. Saure/basische Extraktion lieferte 4,10 g des Ausgangsamids und 9,00 g einer rohen Aminfraktion. Chromatographie an Magnesiumsulfat (300 g) lieferte 4,42 g eines reinen Produkts, das nach Umkristallisation aus Isopropyläther einen Schmelzpunkt von 137° C bis 140° C hatte.

Analyse für $C_{23}H_{28}N_2O$:

Berechnet: C 79,27 %, H 8,10 %, N 8,04 %;

Gefunden: C 79,07 %, H 8,02 %, N 8,10 %.

B e i s p i e l 73-Benzhydryl-1-isobutylpyrrolidinmaleat

Zu einer Lösung von 41,3 g (0,13 Mol) α,α -Diphenyl- α -(1-isobutyl-3-pyrrolidinyl)-acetonitril in 120 ml trockenem Toluol

in einem Rundkolben von 500 ml Fassungsvermögen, der mit einem Rückflußkühler und einem mechanischen Rührer versehen war, wurden 11,2 g (0,286 Mol) Natriumamid zugegeben. Die gerührte Mischung wurde 46 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Es wurde ein großer Überschuß an Wasser langsam zugegeben und die Wasserschicht abgetrennt und nach Extraktion mit Äther, der mit der organischen Schicht vereinigt wurde, verworfen. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und mit überschüssiger 2n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen. Die ätherischen Lösungen wurden vereinigt, eingeeengt und der Rückstand destilliert. Die Ausbeute betrug 25,8 g (68 %). Der Siedepunkt war 150° C bis 152° C/0,05 mm. Zu 11,2 g (0,0382 Mol) des vorstehenden Produkts wurden 4,45 g (0,0382 Mol) Maleinsäure in 150 ml absolutem Alkohol zugegeben. Nachdem sich das Amin aufgelöst hatte, wurden 100 ml trockener Äther zugesetzt. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank lieferte die Lösung einen weißen Feststoff, der aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 10,5 g (67,25 %); Schmelzpunkt 119° C bis 120° C.

Analyse für $C_{25}H_{31}NO_4$:

Berechnet: C 73,32 %, H 7,63 %, N 3,42 %;

Gefunden : C 73,58 %, H 7,59 %, N 3,55 %.

B e i s p i e l 8

α,α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidinyl)-acetamid

Eine Lösung von 29,0 g α,α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidinyl)-acetonitril in 100 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde 18 Stunden lang auf 80° C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, die erhaltene kalte saure Lösung mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und die basische Lösung mit Chloroform extrahiert. Der getrocknete Chloroformextrakt wurde eingeeengt und der Rückstand aus Isooctan umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde schließlich aus Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt 13,2 g (43 %) des Produktes, das einen Schmelzpunkt von 110,5° C bis 112,5° C aufwies.

Analyse für $C_{21}H_{26}N_2O$:

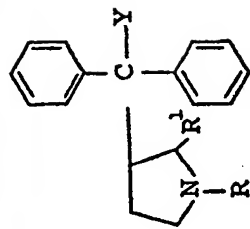
Berechnet: C 78,22 %, H 8,13 %, N 8,57 %;

Gefunden : C 78,00 %, H 8,16 %, N 8,57 %.

Die physikalischen Konstanten von weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach den in den Beispielen 1 bis 8 im Detail angegebenen Verfahren hergestellt wurden, sind aus den Tabellen I und II zu entnehmen.

Tabelle I

Beispiele 9 bis 25



Schmelzpunkt
(Siedepunkt/mm)
(°C)

Y

R¹

R

Beispiel

9	CH ₃	H	CN	81-2
10	C ₂ H ₅	H	CN	83-4
11	i-C ₄ H ₉	H	CN	76-7
12	C ₆ H ₁₁	H	CN	90
13	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CN	(215-8/0,01)
14	CH ₃	CH ₃	CN	115-17
15	CH ₃	H	CONH ₂	154-4,5
16	n-C ₃ H ₇	H	CONH ₂	141,5-2,0

2558501 - 20 -

T a b e l l e I

(Fortsetzung)

Beispiel	R	R ¹	Y	Schmelzpunkt (Siedepunkt/mm) (°C)
17	i-C ₄ H ₉	H	CONH ₂	85-8
18	i-C ₃ H ₇	H	CON(CH ₃) ₂	(185-90/0,05)
19	CH ₃	H	CON(C ₂ H ₅) ₂	-
20	CH ₃	H	CONCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	114-18
21*	CH ₃	H	H	78-80
22**	C ₂ H ₅	H	H	60-3
23	i-C ₃ H ₇	H	H	94-5
24***	C ₆ H ₁₁	H	H	80-5
25	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	92-3

* Schmelzpunkt des Maleatsalzes 123° C bis 124° C;

** Schmelzpunkt des Maleatsalzes 102° C bis 103° C;

*** Schmelzpunkt des Maleatsalzes 159° C.

609828/1018

2558501 - 21 -

- 22 -

Tabelle II

Analytische Daten der Beispiele 9 bis 25

Beispiel	Empirische Formel	Berechnet			Gefunden		
		C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)
9	$C_{19}H_{20}N_2$	82,57	7,29	10,14	82,82	7,45	9,72
10	$C_{20}H_{22}N_2$	82,71	7,63	9,63	82,83	7,78	9,47
11	$C_{22}H_{22}N_2$	85,19	6,86	7,95	84,93	6,93	7,75
12	$C_{24}H_{29}N_2$	83,43	8,46	8,11	83,23	8,33	7,78
13	$C_{25}H_{24}N_2$	85,19	6,86	7,95	84,93	6,93	7,75
14	$C_{20}H_{22}N_2$	82,71	7,64	9,65	82,87	7,62	9,52
15	$C_{19}H_{22}N_2O$	77,59	7,53	7,52	77,77	7,70	9,10
16	$C_{21}H_{26}N_2O$	78,22	8,13	8,69	78,52	8,16	8,50
17	$C_{22}H_{28}N_2O$	78,53	8,39	8,33	78,77	8,61	8,34
18	$C_{23}H_{30}N_2O$	78,81	8,63	7,99	78,61	8,45	7,88
19	$C_{23}H_{30}N_2O$	78,81	8,63	7,99	78,65	8,58	8,04
20	$C_{23}H_{28}N_2O_2$	75,79	7,74	7,69	75,56	7,84	7,55
21*	$C_{18}H_{21}N$			5,57			5,70
	$C_{22}H_{25}NO_4$	71,91	6,86		72,13	6,84	

609828/1018

Tabelle II

(Fortsetzung)

Beispiel	Empirische Formel	B e r e c h n e t			G e f u n d e n		
		C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)
22**	$C_{19}H_{23}N$			5,28			5,49
	$C_{23}H_{27}NO_4$	72,42	7,14		72,58	7,18	
23	$C_{20}H_{25}N$	85,97	9,02	5,01	86,12	9,13	5,27
24	$C_{27}H_{33}NO_4$	74,45	7,64		74,47	7,67	
25	$C_{24}H_{25}N$	88,02	7,70	4,28	88,28	7,48	4,46

* Die Stickstoff-Analyse wurde von der Base, die Kohlenstoff- und Wasserstoff-Analysen vom Maleatsalz gemacht.

** Die Stickstoff-Analyse wurde von der freien Base, die Kohlenstoff- und Wasserstoff-Analysen vom Maleatsalz gemacht.

609828/1018

2558501 - 23 -

Die Erfindung schafft ferner pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil zumindest eine der vorstehend beschriebenen Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Corrigenens enthalten. Die Verbindungen können in einer Form dargeboten werden, die für orale, parenterale oder intracardiale Verabreichung, oder für die Inhalation geeignet ist. Demzufolge sind beispielsweise Zubereitungen für die orale Verabreichung fest oder flüssig und können die Form von Kapseln, Tabletten, überzogenen Tabletten, Suspensionen, etc. aufweisen, wobei solche Träger oder Corrigenentia verwendet werden, wie sie der Fachmann üblicherweise einsetzt. Geeignete Corrigenentia für Tabletten umfassen Lactose, Kartoffel- und Maisstärken, Talkum, Gelatine und Stearin- und Orthokieselsäuren, Magnesiumstearat und Polyvinylpyrrolidon.

Für parenterale Verabreichung kann der Träger oder das Corrigenens eine sterile, parenteral verträgliche Flüssigkeit, z.B. Wasser, oder ein parenteral verträgliches Öl, z.B. Arachisöl sein, wobei man die Zubereitung in Ampullen aufbewahrt.

Vorteilhafterweise werden die Zubereitungen als Einheitsdosen formuliert, wobei jede Einheit so eingestellt ist, daß sie eine festgelegte antiarrhythmisch wirksame Dosis des aktiven Bestandteils liefert. Obwohl sehr geringe Mengen der aktiven Materialien der vorliegenden Erfindung bei einer

Behandlung geringeren Umfangs wirksam sind, oder in Fällen, wo sie an Subjekte mit relativ niedrigem Körpergewicht verabreicht werden, liegen die Einheitsdosierungen üblicherweise im Bereich von 5 mg oder darüber, und vorzugsweise bei 25, 50 oder 100 mg oder auch höher, je nach der jeweiligen Situation und dem besonderen gewünschten Ergebnis. 5 bis 50 mg erscheinen pro Einheitsdosis optimal, und breitere Dosen scheinen im Bereich von 1 bis 100 mg pro Einheitsdosis zu sein. Die Tagesdosierung sollte bevorzugt im Bereich von 10 mg bis 100 mg liegen. Es ist lediglich erforderlich, daß der aktive Bestandteil eine wirksame Menge bildet, d.h. eine solche Menge, daß eine geeignet wirksame Dosis erhalten wird, die mit der verwendeten Dosierungsform verträglich ist. Offensichtlich können mehrere Einheitsdosis-Formen zu etwa der gleichen Zeit verabreicht werden.

K a p s e l n

Bestandteile	mg pro Kapsel
1. Aktiver Bestandteil	5,0
2. Lactose	140,0
3. Magnesiumstearat	4,0

Verfahren:

- (1) Man mischt 1, 2 und 3.
- (2) Man vermahlt diese Mischung und mischt erneut.
- (3) Diese gemahlene Mischung wird dann in Hartgelatine-kapseln Nr. 1 eingefüllt.

T a b l e t t e n

Bestandteile	mg pro Tablette
1. Aktiver Bestandteil	5,0
2. Maisstärke	20,0
3. Kelacid	20,0
4. Keltose	20,0
5. Magnesiumstearat	1,5

Verfahren:

- (1) Man mischt 1, 2, 3 und 4.
- (2) Man gibt portionsweise eine ausreichende Menge Wasser zu der Mischung aus Stufe Nr. 1 hinzu, wobei nach jeder Zugabe sorgfältig gerührt wird. Diese Zusätze von Wasser und das Rühren wird fortgesetzt, bis die Masse eine Konsistenz erreicht, die ihre Umwandlung in feuchtes Granulat erlaubt.
- (3) Die feuchte Masse wird in Granulat umgewandelt, indem

man sie durch einen oszillierenden Granulator unter Verwendung eines 8-mesh (2,38 mm) Siebs hindurchführt.

(4) Das feuchte Granulat wird dann in einem Ofen bei 140° F (60° C) getrocknet.

(5) Das getrocknete Granulat wird dann durch einen oszillierenden Granulator unter Verwendung eines 10-mesh (1,68 mm) Siebs hindurchgeführt.

(6) Das trockene Granulat wird mit 0,5 % Magnesiumstearat geschmiert.

(7) Das geschmierte Granulat wird in einer geeigneten Tablettenpresse komprimiert.

Intravenöse Injektion

Bestandteile:

- | | |
|--|-----------|
| 1. Aktiver Bestandteil | 5,0 mg |
| 2. Pufferlösung vom p _H -Wert 4,0 | ad 1,0 ml |

Verfahren:

- (1) Man löst den aktiven Bestandteil in der Pufferlösung.
- (2) Die Lösung aus Stufe Nr. 1 wird aseptisch filtriert.
- (3) Die sterile Lösung wird nun aseptisch in sterile Ampullen eingefüllt.
- (4) Die Ampullen werden unter aseptischen Bedingungen verschlossen.

Intramuskuläre Injektion

Bestandteile:

- | | |
|---|-----------|
| 1. Aktiver Bestandteil | 5,0 mg |
| 2. Isotonische Pufferlösung mit einem
p _H -Wert von 4,0 | ad 2,0 ml |

Verfahren:

- (1) Man löst den aktiven Bestandteil in der Pufferlösung.
- (2) Man filtriert die Lösung aus Stufe Nr. 1 aseptisch.
- (3) Die sterile Lösung wird nun aseptisch in sterile Ampullen eingefüllt.
- (4) Die Ampullen werden unter aseptischen Bedingungen verschlossen.

I n h a l a t i o n

Bestandteile:

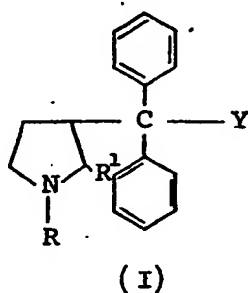
- | | |
|------------------------|-----------|
| 1. Aktiver Bestandteil | 100 mg |
| 2. Alkohol, 95 %ig | ad 1,0 ml |

Verfahren:

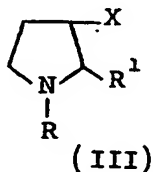
- (1) Man löst Nr. 1 und Nr. 2.
- (2) Diese Lösung wird in geeigneter Weise in einem Aerosol-Verteiler, der ein Dosierventil und ein geeignetes Treibmittel enthält, verpackt.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 1-R-3-Pyrrolidiny- α,α -diphenylacetamiden, -actonitrilen und -methanen der allgemeinen Formel I

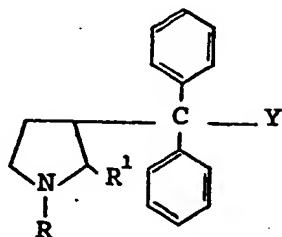


in welcher der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl, der Rest R^1 Wasserstoff oder niederes Alkyl und der Rest Y Carbamoyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet, und deren Salzen, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man ein Diphenylacetoneitril mit einem 1-R-2- R^1 -3-substituierten Pyrrolidin der allgemeinen Formel III

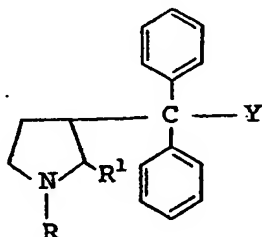


in welcher die Reste R und R^1 die gleiche Bedeutung wie oben

besitzen und der Rest X ein Halogen oder ein Tosylatrest ist,
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



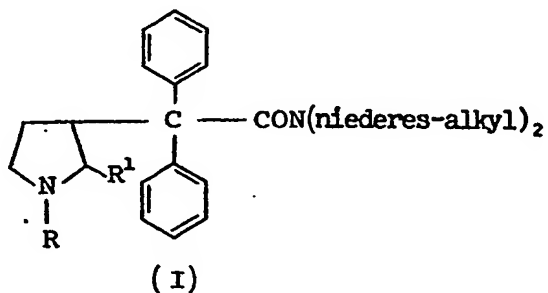
umsetzt, in welcher die Reste R und R¹ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen und Y ein Cyano- oder ein Tosylatrest ist, die so erhaltene Verbindung mit konzentrierter Schwefelsäure oder mit Natriumamid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



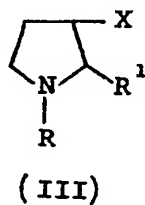
umsetzt, in welcher die Reste R und R¹ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen und der Rest Y Carbamoyl oder Wasserstoff ist, und man gegebenenfalls anschließend, falls der Rest R ein Benzylrest ist, eine so hergestellte Verbindung in einer weiteren Stufe mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysators umsetzt, und man, falls gewünscht, die erhaltenen Verbindungen nach an sich bekannten Verfahren

in ihre Salze überführt.

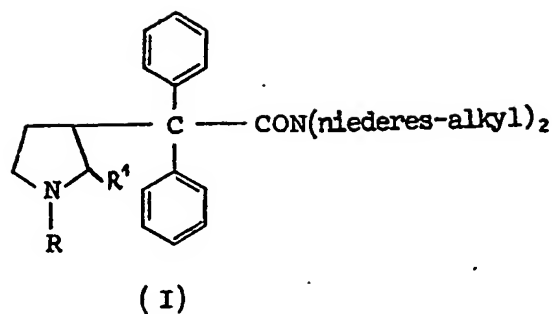
2. Verfahren zur Herstellung von Di-niederes-alkyl-1-R-3-pyrrolidinylacetoniden der allgemeinen Formel



worin der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl und der Rest R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, und deren Salzen, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man ein Di-niederes-alkyl-diphenylacetamid mit einem 1-R-2-R¹-3-substituierten Pyrrolidin der allgemeinen Formel III

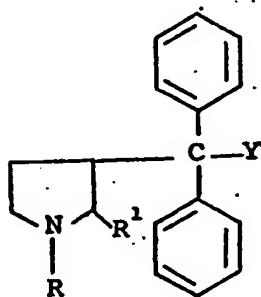


worin die Reste R und R¹ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen und X ein Halogen oder ein Tosylatrest ist, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I



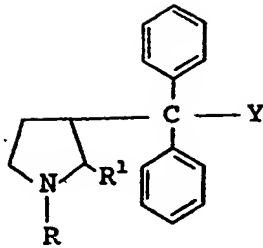
umsetzt, in welcher die Reste R und R¹ die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, und man gegebenenfalls anschließend, falls der Rest R ein Benzylrest ist, eine so hergestellte Verbindung in einer weiteren Stufe mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysators umsetzt, und man, falls gewünscht, die erhaltenen Verbindungen nach an sich bekannten Verfahren in ihre Salze überführt.

3. Zubereitung mit minimalen Nebenwirkungen zur Bekämpfung von Herzarrhythmien, enthaltend eine antiarrhythmisch wirksame Menge von zwischen etwa 1 und 100 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in welcher der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl, der Rest R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl und der Rest Y Carbamoyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet, oder ein pharmakologisch verträgliches Salz derselben, und einen üblichen pharmazeutischen Träger.

4. Zubereitung nach Anspruch 3, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß der Rest R niederes Alkyl ist.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der Formel I α, α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidiny1)-acetamid ist.
6. Zubereitung nach Anspruch 4, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der Formel I 3-Benzhydryl-1-isobutylpyrrolidin ist.
7. Zubereitung nach Anspruch 3, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der Formel I α, α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidiny1)-acetamid ist.
8. Arzneimittel, bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher der Rest R Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Phenyl-niederes-alkyl, der Rest R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl und der Rest Y Carbamoyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet, oder einem pharmakologisch verträglichen Salz desselben, und gegebenenfalls pharmakologisch üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

9. Arzneimittel, bestehend aus α,α -Diphenyl- α -(1-isopropyl-3-pyrrolidiny)-acetamid oder einem pharmakologisch verträglichen Salz desselben und gegebenenfalls pharmakologisch üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

10. Arzneimittel, bestehend aus 3-Benzhydryl-1-isobutylpyrrolidin oder einem pharmakologisch verträglichen Salz desselben und gegebenenfalls pharmakologisch üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.